

**Zur Genese congenitaler Gallengangsatresie
auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde**

Josef Kramer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES MÜNCHEN RECHTS DER ISAR

ZUR GENESE CONGENITALER GALLENGANGSATRESIE

AUF GRUND PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER BEFUNDE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Josef Kramer
aus Burgheim



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. L. BURKHARDT

Dekan : Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.1958

Kongenitale Gallengangsatresien haben durch ihre fragliche Ätiologie sowohl bei den Pathologen als auch bei den Erbbiologen stets lebhaftes Interesse hervorgerufen, wobei die formalgenetische Klärung der Missbildung immer noch auf erhebliche Schwierigkeiten stösst.

Die ersten Berichte über anatomische Beobachtungen gehen bereits auf Stieglitz und Hufeland (112) zurück. Seitdem wurden im Schrifttum der letzten 150 Jahre etwa 300 Fälle von Gallengangsatresien beschrieben.

Die überwiegende Zahl der Autoren, die sich mit der Frage der Missbildungsursache beschäftigten, beantworteten sie dahingehend, dass es sich in allen Fällen um echte Missbildungen handelt. Sie ziehen aus dem Zusammentreffen von mehreren Anomalien die Folgerung, dass eine uns noch unbekannte Ursache an verschiedenen Organen und Organteilen sich ausgewirkt hat und den Anlass zur Missbildung gab. Als Ursachekomplex werden die verschiedensten Störfaktoren, die endogen und exogen sein können, verantwortlich gemacht. Eine Ursache in einer krankhaften Erbveranlagung könne nur dann als wahrscheinlich angenommen werden, wenn die Fehlbildungen gehäuft in familiärer Abhängigkeit in Betracht komme.

Zwei Fälle aus dem Münchener Pathologischen Institut geben eine solche Voraussetzung und machen die Zusammenhänge zwischen Erbbiologie und Morphopathologie wahrscheinlich.

Zweck dieser Arbeit ist nun, über fünf Fälle, die am Pathologischen Institut der Universität München in den Jahren 1948 bis 1955 zur Sektion kamen (Prosektor: Prof. Dr. L. Burkhardt), zu berichten und den entsprechenden anatomischen Beobachtungen aus der Literatur gegenüberzustellen, wobei ich mich nur auf kurze Auszüge aus den Krankenblättern und die entscheidenden Teile der Sektionsdiagnose, sowie der wichtigsten histologischen Präparate beschränke.

1. S. Nr. 273/53, E.M., 10 Wochen altes Mädchen.

Zweites Kind gesunder Eltern. Das erste Kind war ein Knabe und ist 1951 mit 10 Wochen angeblich an Ernährungsstörungen und Pneumonie gestorben. Das Mädchen war von Geburt an ikterisch mit an Intensität wechselnder Gelbfärbung. Die Stühle seien immer ungefärbt, der Harn jedoch gelb, nicht braun gewesen.

Klinisch fanden sich die Symptome eines Verschlussikterus mit hypochromer Anaemie. Es bestand keine Unverträglichkeit der elterlichen Blutgruppen. Die Wassermann'schen Reaktionen waren negativ.

Die Laparotomie ergab eine derbe, feinhöckerige, dunkelgrüne bis schwärzliche Leber. Die Gallenblase war normal angelegt, von ihr aus zog ein lumenloser Bindegewebsstrang zum Doudenum. Bei der Sektion konnte der bereits erhobene Befund eines atretischen Ductus cysticus und Ductus choledochus bestätigt werden. Die Leber zeigte erhebliche Cholestasen mit mässig starker Induration. Lien und Pankreas waren gering hyperplastisch. Zusätzliche Missbildungen waren nicht erkennbar.

Im histologischen Schnitt zeigte die Leber ein cirrhoseähnliches Bild, bei jedoch nur angedeutetem knotigem Umbau. Neben hochgradiger Cholestase vermehrt Bilirubinzyylinder in den Läppchenzentren. An der Peripherie Übergang in Gallengangswucherungen und Bindegewebsentwicklung. Hier waren auch entzündliche Infiltrate, segmentkernige Leukozyten und eosinophile Zellen nachweisbar. Die Sudanfärbung zeigte überraschend wenig Lipoid. Im Bereich des Gallenganges fand sich kein Lumen, dagegen enthielt das fibröse Bindegewebe des Stranges kleinste gallengangartige Bildungen. Am Rande des Ligamentum hepatoduodenale war ein anscheinend nicht mehr intakter, mit Zylinderepithel ausgekleideter Rest eines Ganges vorhanden, er enthielt ein unregelmässig geschichtetes Konkrement. Unmittelbar davon fand sich ein entzündlich verändertes Lymphknötchen.

2. S. Nr. 730/53, W.E., 10 Wochen altes Mädchen.

Erstes Kind gesunder Eltern. Die Mutter erkrankte während der Gravidität im 3. Monat an Pyelonephritis. Intensiver Ikterus vom 3. Lebenstag an. Vorwiegend acholische Stühle. In der 7. Lebenswoche beginnende hämorrhagische Diathese mit Bluterguss am Rücken und zunehmende

Steifigkeit mit abwechselnder Krampfbereitschaft. Die febrilen Temperaturen blieben konstant. Bei der Klinikaufnahme bereits tiefe Bewusstlosigkeit und unüberwindlicher Opisthotonus. Leber und Milz waren nicht vergrössert tastbar. An allen Punktionsstellen kam es zu unstillbaren Blutungen. Blutungs- und Gerinnungszeit waren deutlich verlängert. Hyperchrome Anaemie im Blutbild. Die Rh-Unverträglichkeit wurde nicht überprüft.

Die Sektion ergab: Ductus choledochus und Ductus hepaticus waren makroskopisch nicht nachweisbar. Die Gallenbalse etwa reiskorngross mit nur knapp sondendurchgängigem Lumen. Der Ductus cysticus war von der Gallenblase aus nur etwa 1,5 cm sondierbar, wobei sich das Lumen zunehmend verengte und in einen zarten soliden Bindegewebsstrang überging. Hochgradige Cholestase der Leber mit mässig fortgeschrittener biliärer Cirrhose. Der Ductus pancreaticus major war normal weit und bis etwa 5 cm von der normal angelegten Papilla vateri aus sondierbar. Histologisch zeigte die Leber mässig fortgeschrittenen cirrhotischen Umbau mit massenhaft, teils hirschgeweihartig verzweigte Gallethromben nebst galliger Imprägnation der Parenchymzellen. In den grösseren periportal en Feldern fanden sich verzweigte und solide, teilweise aber auch mit Lumen versehene epithelbekleidete Gänge. Die periportal en Felder waren rundzellig infiltriert. Bei der Sudanfärbung nur stellenweise feintropfige Parenchymzellverfettung. Schnitte durch das Ligamentum hepatoduodenale liessen keine Gallengänge oder Rudimente solcher erkennen.

3. S.Nr. 173/55, S.G. männlich, 3 1/2 Monate alt.

Die Eltern des Kindes, bei de 25 Jahre alt, gesund. Regelrechter Geburtsverlauf. Auftreten der Gelbsucht einen Tag nach der Geburt und bis zum Tode anhaltend. Mit 6 Wochen starke Durchfälle. Bei der Laparotomie war die Leberoberfläche schwärzlich grün und feinhöckerig. In der Gegend der Gallenblase fand sich ein 3 cm langer, derber Strang, der zum Duodenum zog und kein Lumen aufwies. An Stelle der übrigen Gallengänge waren nur dünne, offenbar lumenlose Stränge anzutreffen. Klinisch keine Unverträglichkeit mit dem mütterlichen Blut. Wassermann'sche und Feldmann'sche Probe auf Toxoplasmose waren negativ.

Anatomische Beobachtungen:

Aplasie der Gallenblase und Atresie der extrahepatischen Gallenwege. Vom Leberhilus zum Duodenum ziehende Strangbildung ohne Nachweis eines Lumens. Biliäre Cirrhose der Leber. Leberschnittfläche grün-gelb mit deutlicher Läppchenzeichnung. Flächenhafte Verklebung der Leberunterfläche mit dem Colon. Schnittfläche der vergrößerten Milz rot-braun mit vermehrt abstreifbarer Pulpa.

Als weitere Entwicklungsanomalien fanden sich atypisch angeordnete Lungenlappen (Rechts: zwei Lappen. Links: Bildung eines ausgeprägten Mittellappens).

Verlängerter Hiatus sacralis mit fraglicher Spina bifida. Adenom am oberen Pol der rechten Niere in Form eines hirsekorngrossen, stärker durchbluteten Herdes. Hydrocele testis rechts.

Histologisch:

Fortgeschrittener Umbau im Sinne einer Cirrhose. Reichlich atypische Gallengangswucherungen an Stelle normaler Gallengänge und chronisch entzündliche Zellinfiltrate. Besonders in den Läppchenzentren hochgradige Gallenstauung und Bilirubinretention mit teilweise ausgeprägter Zylinderbildung. Bei normaler Ausbildung der Pfortader- und Arterienäste werden typische Gallengänge vermisst. Feintropfige Verfettung der acinozentralen Parenchymreste. Die Nieren zeigten mikroskopisch das Bild einer biliären Nephrose mit vereinzelt, teils auch reichlichen Bilirubinablagerungen. Die Gewebsfehlbildung erwies sich als ein tubuläres, teil cystisches Fibroadenom mit zellreichem Stroma im Bereich der Rindenmarkgrenze. Auch sonst fanden sich vereinzelt kleine Cystenbildungen.

4. S.Nr. 728/48, B.F. 12 Wochen alter Knabe.

Vater 38, Mutter 26 Jahre alt, beide gesund. Erstes Kind, das 3 Wochen ante Terminum geboren wurde, musste wegen Dyspnoe und Cyanose bald in die Kinderklinik überwiesen werden. Im Alter von vier Wochen trat ein Ikterus auf, der an Intensität zunahm. Die Herztöne waren rechts besser hörbar als links. Es bestand eine Blutungsbereitschaft bei verlängerter Blutungszeit. Zunehmende Verschlechterung und Tod an Kreislaufversagen bei Pädathopie und Missbildungen nach 12 Wochen Lebensdauer.

Das Kind hatte eine Körperlänge von 53 cm und ein Gewicht von 2320 Gramm.

Sektionsergebnis:

Stark reduzierter Ernährungszustand mit hochgradigem Ikterus, der einen Stich ins grünliche zeigt. Hexadaktylie aller vier Extremitäten mit Pes varus beiderseits. Leber bis zur Nabelgegend reichend, Oberfläche leicht granuliert und von dunkelgrünbrauner Farbe. Auffallend grosse Ausbildung des Lobus caudatus der Leber, der grössenmässig dem linken Leberlappen entspricht. In einer tiefen Furche zwischen Lobus caudatus und sinister liegt die untere Hälfte des Magens mit Pylorus und der Anfangsteil des Duodenum. Die Gallenblase befindet sich in einer Loge am ventralen Rand unter dem Lobus sinister. Völliges Fehlen des Ductus choledochus bei gehöriger Ausbildung des Ductus cysticus und hepaticus. Die Flexura duodenojejunalis in die Medianebene und nach caudal verschoben. Rechtsposition und Hypertrophie des Herzens mit Dilatation der rechten Kammer. Auch der linke Ventrikel lässt eine dickere Muskulatur im Vergleich zum normalen Befund erkennen. Stenose des Aortenisthmus und Ektasie der Arterie pulmonalis bis zum Ductus Botalli, der auf dieselbe Weise erweitert erscheint. Corpus und Cauda pancreatis fehlen vollkommen, an Stelle des Caput pancreatis finden sich lediglich zwei Inseln von Pankreasgewebe, die im Knie des Duodenum liegen. Lien succenturiatus (zehn kleine Einzelmilzen). Einzelne kleine Harnzysten in der rechten Niere. Am Schädel sind kleine und grosse Fontanelle noch offen. Das histologische Präparat gleicht dem einer cholestatischen Cirrhose mit multiplen Bilirubinthromben in den grösseren und kleineren Gallengängen. In den Parenchymzellen Ablagerungen von Gallepigment. Überall tritt starke Bindegewebsvermehrung in den Vordergrund.

5. S. Nr. 132/55, B. H., zwei Monate alter Knabe.

Er ist ein Bruder des beschriebenen Falles S. Nr. 728/48. Abgesehen davon, dass hier der Ikterus bereits in den ersten Lebenstagen aufgetreten war, stimmt die klinische Vorgeschichte bei dem Geschwisterpaar im wesentlichen überein.

Das Kind hatte eine Länge von 57 cm und ein Körpergewicht von 4530 Gramm erreicht.

Sektionsergebnis:

Auffallend stärkste Gelbraunfärbung der Haut, die petechiale Blutungen aufweist. Lage der Organe in der Brust- und Bauchhöhle insgesamt regelrecht. Das sehr grosse Herz komprimiert weitgehend die linke Lunge. Das Foramen ovale ist weit offen, so dass bei fehlendem Septum interventriculare eine breite Kommunikation zwischen den beiden Kammern besteht (cor biloculare). Hochgradige Stenose der aus dem linken Anteil der gemeinsamen Kammer abgehenden Arterie pulmonalis mit Aplasie der dritten Pulmonalklappe und Hypoplasie der übrigen. Obliteration des Ductus Botalli. Von den Bauchorganen fällt autoptisch eine gut hühnereigrosse, mit wässriger gelber Flüssigkeit gefüllte Cyste auf, die als Auftreibung des oberen Drittels des Ductus choledochus, der in seinem präduodenalen Abschnitt atretisch ist, angesehen wird. Die Cyste kommuniziert mit dem wurmförmig aufgetriebenen Ductus cysticus und mit der ebenfalls wurmförmigen Gallenblase. Im unteren Drittel des Ductus choledochus besteht keine Verbindung zum Duodenum. Atypische Vereinigung der Gefässe zur Vena portae vor dem Pankreaskopf und Bulbus duodeni. Aplasie von Corpus und Cauda pancreatis bei normaler Ausbildung des Caput pancreatis, das im Duodenalknie liegt. Der Lobus caudatus der Leber ist stark ausgezogen. Lien succenturiatus mit zwei haselnussgrossen und sieben erbsengrossen Nebenmilzen, die mehr oder weniger fest durch Bindegewebsstränge miteinander verbunden sind. Ferner findet sich ein Coecum mobile. An der Fibularseite des linken Fusses eine ausgebildete sechste Zeh.

Histologischer Befund:

Hochgradige Gallenstauung mit Bilirubinretention und multiplen Bilirubin-thromben, vorwiegend in den Läppchenzentren, die grossenteils degeneriert erscheinen. Fibröse Bindegewebsvermehrung, insbesondere des Glissonschen Bindegewebes, hier auch stellenweise Gallengangswucherungen mit zahlreich vorhandenen eosinophilen Granulozyten. Das interstitielle Gewebe ist auffallend zellreich, es handelt sich hier offenbar um Blutbildungsherde innerhalb der Läppchen, die vielfach vor allem Stammzellformen enthalten.

Der Ductus cysticus ist mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet. Neben gefässreichem Bindegewebe finden sich stellenweise Bündel glatter Muskulatur.

An Stelle des Ductus choledochus fibröses Fettbindegewebe, das in den beschriebenen bindegewebigen Strang eingelagert ist und grosse, unregelmässige, teils degenerierende Zellen enthält. Im Bereich der Leberpforte hat sich gefässreiches Bindegewebe und Gallengangswucherungen entwickelt.

Tabelle 1

Verfasser:	Alter:	Geschl. :	Anat. - histologischer Befund:
1. Ahrens (1)	3 1/2 Jahre	weibl.	Atresie des D. hepaticus sin., Interstitielle Bindegewebsvermehrung mit diffuser mononuklearer und polymorphkerniger Zellinfiltration (Leukozyten). Schaumzellen im Hautschnitt.
2. "	4 Jahre	männl.	Choledochusatresie bei erheblich aufgetriebenen Ductus cysticus. Histologisch: Retinierter Gallenfarbstoff in den Leberzellen. Gallethromben in den erweiterten Gallekanälchen. Bindegewebsvermehrung.
3. "	3 1/2 Jahre	weibl.	Atresie des D. choledochus. Der D. cysticus von der Gallenblase aus nur 1 cm sondendurchgängig. Zahlreiche Abszesse in beiden Nieren. Hist.: Verwaschene Läppchenzeichnung der Leber mit erweiterten Gallekanälchen und Gallezylinder. Bindegewebsvermehrung. Mononukleare Zellinfiltration in der Läppchenperipherie. Schaumzellen im Hautschnitt.

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
4. Ahrens (1)	3 Jahre	weibl.	Fehlen der intrahepatischen Gallengänge. Bindegewebsvermehrung und lymphozytäre Infiltration bei polymorphkerniger Leukozytose in den Sinusgebieten. Degeneration der Kupfferschen Sternzellen.
5. Baker (5)	5 Monate	---	Vollständiger Verschluss der extrahepatischen Gallengänge bei hypoplastischer Gallenblase. Lebercirrhose.
6. Böhm (9)	10 Wochen	---	Hepaticuscyste. Histologisch keine Choledochusreste nachweisbar.
7. Braithwaite (13)	4 1/2 Monate	---	Hochgradig verengter Ductus choledochus. Biliäre Lebercirrhose.
8. Braune u. Klages (14)	4 Monate	weibl.	Verschluss des D. cysticus an der Einmündung in den D. choledochus. Cirrhotischer Umbau der Leber.
9. Buzik (17)	2 3/4 Monate	---	Präduodenale Atresie des Ductus choledochus mit Dilatation des Ductus cysticus im unteren Drittel, des D. hepaticus und der Gallenbl.
10. Chodowski (22)	4 1/2 Monate	weibl.	Panchoolangitis oblit. ascendens mit Pericholangitis. Offener Ductus arteriosus, offenes Foramen ovale. Meckel'scher Divertikel. Hyperplasie der Mesenterialdrüsen bei chron. entzündlich veränderten Bauchorganen.

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
11. Del Carril u. Monserat (24)	3 Monate	weibl.	Präduodenale Atresie des Ductus choledochus und Atresie des Ductus hepaticus vor seiner Einmündung in den D. cysticus. Hist.: Netzartige Bindegewebsvermehrung mit Thrombenbildung in den Gallengängen. Pigmentretention in den Leberzellen.
12. Dahl Iversen und Gormsen (23)	7 Monate	weibl.	Aplasie der grossen Gallengänge. Hist.: Cirrhotisches Bild der Leber mit Bindegewebsvermehrung und Proliferation der kleinen Gallengänge mit Gallethromben.
13. "	post. nat.	weibl.	Fehlen der intrahepatischen Gallengänge.
14. Dubbs (28)	2 Tage	weibl.	Im histologischen Schnitt keine grösseren oder kleineren Gallengänge nachweisbar bei normaler Anlage der extrahepat. Gallenwege.
15. Elperin (30)	16 Tage	---	Präduodenal nur ein rudimentärer Anfang eines D. choledochus, am D. hepaticus eine erbsgrosse Cystenbildung. Gallenblase hypoplastisch mit engem Lumen. Atypisch geformte Leber.
16. Essbach (33)	9 Tage	männl.	Aplasie des D. hepaticus bei hochgradiger Stenose des D. choledochus. Die nur rudimentären Anlagen der D. hepatici verlieren sich kurz nach Eintritt in die Leber im Bindegewebe. Anstelle des D. cysticus in Gallenblasennähe eine erbsgrosse Aussackung in Form eines Divertikels.

Verfasser: Alter: Geschl. Anat. - histologischer Befund:

- Hist.: Vorwiegend im Glisson'schen Bindegewebe auffallend enge, den Gallengangsanlagen entsprechende Röhrchen, die teilweise in solide Epithelstränge übergehen oder blind enden. Keine Formationen von Schaltstücken oder Gallenganswucherungen. Auffallende Cholostase in den Leberläppchen.
17. Feer 10 männl. Aplasie der extrahepatischen Gallenwege, auch die grösseren intrahepat. Gallengänge liessen sich histolog. nicht nachweisen, die kleineren erscheinen vermehrt, teils dilatiert und stenosiert. Zahlreiche Gallethromben.
18. Feldmann 12 weibl. Aplasie der Gallenblase, des Duct. u. Lawson Wochen choledochus und cysticus bei chron. (35) Nabeleiterung.
19. Finlayson 3 1/4 weibl. Atresie des D. choledochus und hepaticus bei normaler Anlage der Gallenblase und des D. cysticus. (38) Jahre
- Hist.: Kein Nachweis von grösseren oder kleineren intrahepatischen Gallengängen. Zahlreiche Gallethromben in den Kanälchen.
20. Flegel 2 1/2 weibl. Atresie der extrahepatischen Gallengänge. (40) Monate
- Hist.: Zahlreiche Gallengangswucherungen mit starker Bindegewebsvermehrung am Leberhilus und regellose Anordnung einsprossender Gänge, die sich in etwa 9 cm Entfernung vom Leberhilus verlieren.

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
21. Geeham u. Butchard (44)	3 1/2 Monate	männl.	Gallenblasenrudiment. Atresie des Ductus cysticus. Im Bereich der Leberpforte kein Nachweis von Gallengängen. Biliäre Lebercirrhose ausgeprägten Grades.
22. Gessner (46)	3 Monate	---	Rechter Leberlappen deformiert (tiefe Kerbenbildung), Gallenblase mit spaltförmigem Lumen. An Stelle des D. cysticus und hepaticus nur Bindegewebe. Hochgradig cirrhotisch veränderte Leber. Im Lobus dexter mikroskopisch beginnende Cystenbildung.
23. Giese (47)	3 1/2 Monate	---	Ductus choledochus und cysticus eng, aber noch durchgängig. Ductus hepaticus durch Bindegewebsstrang ersetzt.
24. Gleister (48)	2 1/2 Tage	---	Verödung des Ductus choledochus.
25. Günther (54)	2 Wochen	---	Atresie der Gallenblase und der extrahepat. Gallenwege. Hist.: Hochgradige Vermehrung des Gliesson'schen Bindegewebes. degenerierte Leberläppchen. Tödliche Nabelblutung.
26. Hansen (56)	9 Wochen	weibl.	Aplasie sämtlicher Gallengänge. Hist.: Reste des D. choledochus teilweise in Form eines soliden Bindegewebsstranges mit zirkulärer Lymphozyteninfiltration.

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
27. Heschl (58)	7 Monate	weibl.	Aplasie des D. choledochus und hepaticus. Hist.: Vollständiges Fehlen der grossen und kleinen intrahepatischen Gallengänge bei biliärer Lebercirrhose.
28. Hespe (59)	3 Monate	weibl.	Partielle Atresie des D. choledochus, Hypoplasie der Gallenblase. Hist.: Starke Bindegewebsentwicklung und Gallengangswucherung. Gallenthromben in den nicht dilatierten Gallengängen.
29. "	3 Monate	weibl.	Hypoplasie der Gallenwege. Beginnende sekundäre biliäre Cirrhose mit entzündlichen Infiltrationen (Leuko- und Lymphozyten) in den peripheren Leberabschnitten.
30. Joffe (63)	4 Monate	---	Aplasie des D. choledochus bei dilatiertem Hepaticus. Gallenblase nur rudimentär angelegt.
31. Kass u. Osgood (66)	10 Wochen	weibl.	Aplasie der grossen Gallengänge bei normal angelegter Gallenblase. Gallengangswucherung. Interstitielle entzündliche Infiltration.
32. Kotikowa (73)	17 Wochen	männl.	Angeborener Verschluss der Gallengänge. Cirrhotischer Umbau der Leber.
33. "	21 Wochen	weibl.	Atresie der grossen Gallengänge. Lebercirrhose.
34. Kirschbaum (70)	5 Monate	männl.	Aplasie der grossen Gallenwege und der Gallenblase.

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
			Hist.: Atrophische Veränderungen in der Läppchenstruktur. Galle - thromben und Bilirubinretention. Bindegewebsvermehrung und Gallengangswucherung.
35. Knorre (72)	8 Monate	weibl.	Operationsbefund: Aplasie der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge.
36. Knorre (72)	2 1/2 Jahre	männl.	Spätikterus. Bei der Laparotomie Fehlen des Ductus choledochus und hepaticus. Chronische phlegmonöse Hauteiterungen, fieberhafte catrrh. Infekte der oberen Luftwege. Bakteriologisch: Staphylococcus aureus.
37. "	7 Monate	weibl.	Seit Geburt bestehender Ikterus. Aplasie des Ductus hepaticus. Erheblicher Milztumor mit Perisplinitis adhaesiva. Eitrige Bronchiolitis.
38. Lightwood u. Bodyan (79)	4 Monate	weibl.	Atresie des D. choledochus und cysticus. Ductus hepaticus sehr eng. Splenomegalie und Lebercirrhose.
39. Marquezy u. Rambert (86)	5 Monate	männl.	Missbildung der Gallenwege. Hist.: Biliäre Cirrhose der Leber mit zahlreich obliterierten Gallengängen.
40. Meyenburg (87)	10 Wochen	---	Aplasie der grossen Gallenwege. Gallenblase ohne Lumen.

Verfasser: Alter: Geschl. Anat. - histologischer Befund:

- Hist.: Serienschritte an der Stelle des linken Hepaticus ergaben streckenweise lumenlosen Epithelstrang. Cirrhotisches Bild der Leber.
41. Mohr 4 --- Atresie des Ductus hepaticus und Aplasie des D. choledochus. Gallenblase als dilatiertes wurmförmiges Gebilde.
 (90) Monate
42. Moore 2 --- Atresie der Gallengänge.
 (91) Monate Hist.: Bindegewebsvermehrung vorwiegend im Bereich der Leberpforte, hier auch Infiltration von Rundzellen.
43. Morikawa 9 weibl. Atresie des Ductus choledochus.
 (89) Monate Hist.: Netznekrose in der Peripherie der Leberläppchen und Atrophie der Leberzellen, vorwiegend in den zentralen Partien Bindegewebswucherung, Gallezyylinder und Gallengangsneubildung.
44. Paul 5 1/2 --- Fehlen der extrahepatischen Gallenwege und Fehlen der grösseren intrahepatischen Gallengänge.
 (93) Monate
45. Pasachoff 5 weibl. Gallengangsatresie mit Kernikterus und Ikterus neonatorum. Grosse intracerebrale Cyste im Bereich der Stirn- und Schläfenpartie.
 (95) Tage
46. Rosemond 2 männl. Operationsbefund: Präduodenale Atresie des Ductus choledochus, der bis zum Ansatz des Cysticus erweitert erscheint. Ikterus vom 10. Lebenstage an. Zwillingbrüder.
 (102) Wochen

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
47. Sacrez (103)	3 1/2 Jahre	weibl.	Hist.: Nur einzelne grössere und kleinere intrahepatische Gallengänge bei normalen extrahepatischen Gallenwegen.
48. Schuhmann (105)	2 Monate	männl.	Operationsbefund: Choledochusatresie bei hypoplastischer Gallenblase. Spätikterus.
49. Schuster (106)	5 Wochen	männl.	Verschluss des Ductus choledochus und partielle Obliteration der Hepatici im unteren Drittel. Hist.: An Stelle des D. choledochus konzentrische Narbe. Entzündungsherde und Hämosiderinablagerungen. Frische Entzündungserscheinungen an den Duct. hepatici.
50. "	5 Monate	männl.	Atresie des Ductus cysticus und Choledochus, die nur als fadenartige Überreste vorhanden waren.
51. Simmel (109)	3 1/2 Monate	---	Abnorme Leberoberfläche (tiefe Kerben) bei präduodenaler Choledochusatresie. Hist.: Choledochusreste im Schnitt durch das Ligamentum hepatoduodenale.
52. Simmonds-Schotten (110)	3 Monate	---	Sofort Ikterus. Hypoplasie der Gallenblase. Aplasie des Ductus choledochus und hepaticus. Der Ductus cysticus ist kurz und setzt an einem Blindsack an.

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
53. Skelton u. Tovey (11)	2 Tage	weibl.	Obliteration des Ductus choledochus bei Erythroblastose mit extramedullärer Blutung und Kernikterus.
54. "	10 Tage	---	Kongenitale Obliteration des Ductus choledochus. Erythroblastose.
55. Sweet (115)	1 Jahr	weibl.	Atresie des Ductus hepaticus bei Hypoplasie der Gallenblase, des Ductus cysticus und choledochus. Histologisch erscheinen die grossen intrahepatischen Gallengänge obliteriert und geschrumpft, kleine Gallengänge sind nicht nachweisbar. In den Kanälchen zahlreiche Gallethromben.
56. "	7 Wochen	männl.	Ductus choledochus und hepaticus als solide Stränge, Gallenblase dilatiert. Ductus cysticus auffallend klein.
57. Vigholt (125)	3 Monate	männl.	Aplasie aller Gallengänge, auch der grösseren intrahepatischen. Histologisch konnten nur einige kleinere, lumenlose nachgewiesen werden. Vermehrt Gallethromben in den Kanälchen.
58. Vanzetti (123)	4 Monate	---	Aplasie des Ductus choledochus und Hypoplasie der Gallenblase. Beide Ductus hepatici dilatiert. Hist.: In den Serienschnitten kein Nachweis eines Ductus choledochus. Bindegewebsvermehrung und cholestatische Cirrhose im mikroskopischen Bild der Leber.

Verfasser:	Alter:	Geschl.	Anat. - histologischer Befund:
59. Wolff (135)	2 Monate	weibl.	Operationsbefund: Atresie der extrahepatischen Gallengänge. Das Kind starb 6 Tage nach der Operation.
60. "	6 Wochen	männl.	Atresie des Ductus choledochus mit Stenose des Ductus cysticus und hepaticus.
61. Ylppö (138)	4 Tage	---	Strangförmige Obliteration des Ductus cysticus und hepaticus sinister.
62. "	8 1/2 Monate	---	Im histologischen Schnitt waren nur im Bereich der Leberpforte einige grössere Gallengänge nachweisbar. Hypoplasie der Gallenblase.

Von besonderem Interesse sind die Sektionsbeobachtungen der Gallengangsmissbildungen, die in Kombination mit anderen Entwicklungsanomalien angetroffen wurden. Es werden deshalb die wesentlichsten Merkmale der bei Gallengangsatresie gleichzeitig festgestellten Organmissbildungen in zusammenfassender Übersicht dargestellt. Von den sechs eigenen Fällen, deren Sektionsbefunde vorliegen, werden Nr. 3, 4, 5 und 6 im Rahmen dieser Zusammenfassung noch einmal kurz erwähnt, die übrigen sind den bisherigen Veröffentlichungen entnommen.

Tabelle 2

Nr.	Verfasser:	Alter:	Geschl.:	Organanomalie:	Gallengangs- missbildung.
1.	S. Nr. 173/53	3 1/2 Monate	männl.	Atypische Lun- genlappen bei- derseits, ver- längerter Hia- tus sacralis. Spina bifida.	Aplasie der Gallenblase und Atresie der extrahe- pat. Gallen- gänge.
2.	S. Nr. 728/48	12 Wochen Geschwister	männl.	Abnorme Lap. pung der Leber. Lien succentu- riatus. Pank- reasanomalie. Herzmissbildung. Hexadakytie.	Atresie des Ductus cho- ledochus.
3.	S. Nr. 132/55	2 Monate	männl.	Gefässanomalie mit Cor bilocu- lare. Pankreasano- malie. Hexadak- tylie am linken Fuss.	Präduodenale Atresie des Ductus cho- ledochus mit Cysten- bildung.
4.	S. Nr. 699/56 Path. Inst. München	6 Monate	männl.	Herzmissbildung. Sekundär entzünd- liche Veränderun- gen am urogenita- len System.	Agenesie der Gallenblase und des Duc- tus cysticus.
5.	Coburg (20)	7 Monate	männl.	Milzanmalie u. Nebenzmilz. Doppelte Nie- renarterien bei- derseits.	Gallenblase oblit. Atresie aller extrahe- pat. Gallen- gänge. Hist.: Chole- dochus als so- lider Bindege- websstrang.

Nr.	Verfasser:	Alter:	Geschl.:	Organanomalie:	Gallengangs- missbildung.
6.	Feer (36)	10 1/2 Monate	---	Vollständiger Situs viscerum inversus.	Aplasie der Gallenbalse und der Gal- lengänge. Hist.: Kein Nachweis von grossen Gal- lengängen.
7.	Flegel (40)	2 Monate	weibl.	Thymushypop- lasie. Milzano- malie und Ne- benmilz. Pankreashypop- lasie mit Apla- sie des D. panc- reatis. Inverse Pfortader.	Fehlen aller grossen Gallen- gänge. Gallen- blase als Rudi- ment. Starke Bindegewebs- vermehrung und mächtig gewu- cherte Gallen- gangskapillaren.
8.	"	2 Tage	weibl.	Herz-und Lun- genanomalie. Abnorme Lap- pung der Leber. Nebenmilz. Urogenitale Ste- nosen und Atre- sien. Missbildung am rechten Arm.	Aplasie des Duc- tus cysticus und der Gallenbla- se. Hist.:Kein Hin- weis auf den D. cysticus. Das feingewebliche Bild der Leber mikroskopisch ohne Besonder- heit.

Nr.	Verfasser:	Alter:	Geschl.:	Organanomalie:	Gallengangs- missbildung
9.	Frensdorf (43)	7 Monate	männl.	Missbildung der Gallenblase	Atresie des Ductus chole- dochus und cysticus. Stenose des Ductus hepa- ticus.
10.	Theissen (119)	10 Wochen	weibl.	Milzanomalie. Pancreashypo- plasie. Dialtation des oberen Duode- nums.	Atresie der extrahepati- schen Gallen- gänge. Biliäre Cirrhose der Leber.
11.	"	5 1/2 Monate	weibl.	Multiple Neben- milzen. Dilatation der Aorta.	Aplasie der Gallenblase und Atresie der Gallen- gänge. Hist.: Solide Bindegewebs- stränge an Stelle der Gal- lenblase und der extrahepa- tischen Gallen- gänge. Ausge- prägte biliäre Cirrhose.
12.	Wolff (135)	3 Monate	weibl.	Naevus pigmen- tosus am Nasen- rücken.	Aplasie der Gallenblase und der Gal- lengänge.

Nr.	Verfasser:	Alter:	Geschl.:	Organanomalie:	Gallengangsmissbildung.
13.	Wolff (135)	10 Wochen	weibl.	Situs inversus der Brustorgane. Nebenmilz.	Fehlen aller Gallen- gänge und der Gal- lenblase.
14.	"	---	weibl.	Situs Viscerum transversus.	Aplasie des Ductus choledochus. Cysti- cusrudiment. Steno- se des D. hepaticus.
15.	"	10 Wochen	weibl.	Herzmissbildung. Milz doppelt an- gelegt und acht Nebenmilzen.	Aplasie aller Gal- lengänge. Hist.: Ausgeprägte Cirrhosis biliaris mit Gallengangs- wucherungen. Kein Hinweis auf Gallen- gänge.
16.	"	5 Monate	---	Choledochus- cyste mit Gal- lenblase komu- nizierend.	Duodenumnahe At- resie des Ductus choledochus und Stenose der übrige Gallengänge. Hist.: Auffallendes cirrhotisches Bild der Leber mit star- ker Bindegewebs- vermehrung.

Als Ergänzung zu diesem Material seien noch folgende Fälle genannt, bei denen trotz einzelner Lücken in der Beobachtung das Zusammentreffen von Gallengangsmissbildung mit anderen Organanomalien mit grösster Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann.

Nr.	Verfasser:	Alter:	Geschl.:	Organanomalie:	Gallengangs- missbildung
17.	Aschoff (4)	---	---	Anencephalie. Acranie.	Gallengangsfehl- bildung.
18.	Beastroup (6)	---	---	Congenitaler Herzfehler.	Gallenblase und Ductus cysticus fehlen.
19.	Cnopf (19)	---	---	Vitium cordis congenitum.	Gallengangsmiss- bildung.
20.	Donovan (27)	---	---	Situs inversus.	Gallengangsatre- sie.
21.	"	---	---	Kongenitaler Herzfehler.	Gallengangsmiss- bildung.
22.	Hochsinger (60)	---	---	Missbildung am uropoetischen System.	Gallengangsmiss- bildung.
23.	Kirmisson (69)	---	---	Phokomelie der linken oberen Extremität. Abnormer Ver- lauf der Leber- gefäße.	Gallengangsmiss- bildung.
24.	Lomer (81)	---	---	Rechter Leber- lappen cystisch degeneriert.	Gallenblase oblit. Ductus hepaticus und cysticus ver- ödet.
25.	Lange und Donovan (76)	---	---	Mongolismus und Naevus.	Gallengangsmiss- bildung.
26.	Lungenbühl (82)	---	---	Abnorme Lap- pung der Leber.	Gallengangsmiss- bildung.

Nr.	Verfasser:	Alter:	Geschl.:	Organanomalie:	Gallengangs- missbildung.
27.	Poynton u. Willie (99)	---	---	Kongenitaler Herzfehler. Klumpfussbildung.	Gallengangs- missbildung.
28.	"	---	---	Kongenitaler Herzfehler und Mongolismus.	Gallengangs- missbildung.
29.	Schiaparelli (104)	---	---	Situs inversus. Aplasie des Lobus quadratus der Leber.	Aplasie der Gallenblase und des Duc- tus cysticus. Atresie der übrigen Gal- lengänge.
30.	Sweet (115)	---	---	Herzanomalie.	Gallengangs- missbildung.
31.	"	---	---	Herzanomalie.	Gallengangs- missbildung.
32.	Theodor (120)	---	---	Mesenterium commune. Neben- milzen.	Gallengangs- missbildung.
33.	Wattkins u. Wreight (128)	---	---	Undurchgängige Nabelvene. Trommelschlegel- finger.	Gallengangs- missbildung.
34.	Weeks (131)	---	---	Accessorisches Pank- reas.	Gallengangs- atresie.
35.	v. d. Weeth (132)	---	---	Accessorisches Pank- reas. Septumdefekt.	Gallengangs- missbildung.

Nr.	Verfasser:	Alter:	Geschl.:	Organanomalie:	Gallengangs- missbildung.
36.	Witzel (134)	---	---	Situs inversus. Hemicephalus. Acrenanomalie. Cystenleber.	Gallengangs- missbildung.
37.	Wünsche (137)	---	---	Pylorusverschluss Atresie der Flexu- ra sigmoidea.	lenblase.

Folgende Übersichtstabelle soll die Entwicklungsstörungen der einzelnen Organe zahlenmässig veranschaulichen.

Der Zusammenstellung lagen vier eigene Fälle und 38 aus dem Schrifttum entnommene Sektionsbefunde zugrunde.

Tabelle 3

Organmissbildung:	Zahl:	%:
<u>I Brustraum:</u>		
Situs inversus	3	6,9
Herzmissbildungen allgemein	12	27,6
a) Vorhofseptumdefekt	5	11,5
b) Cor biloculare	1	2,3
c) offenes Foramen ovale	1	2,3
d) Anomalie der Gefässe u. Klappen	4	9,2
e) erweiterter Ductus Botalli	1	2,3
Abnorme Lappung der Lungen	2	4,6
Atypische Gefässlage am Hilus	1	2,3
Trachealstenose	1	2,3
Thymushypoplasie	2	4,6

Organmissbildung:	Zahl:	‰:
II Bauchraum:		
Abnorme Lappung der Leber	3	6,9
Lobus quadratus fehlend oder abnorm	4	9,2
Inverse Pfortader u. abnorme Gefäßlage	4	9,2
Obliterierte Nabelvene	1	2,3
Mesenterium commune	1	2,3
Pankreashypoplasie u. partielle Aplasie	4	9,2
Accessorisches Pankreas	1	2,3
Fehlen des Ductus pancreatis	2	4,6
Atresie des Pylorus bzw. Duodenum	2	4,6
Atresie der Flexura sigmoidea	1	2,3
Dilatation des Duodenum	1	2,3
Coecum mobile	2	4,6
Doppelte Milzanlage	2	4,6
Abnorme Lappung der Milz	3	6,9
Tiefe Incisuren	1	2,3
Lien succenturiatus	9	20,7
III Urogenitalsystem:		
Allgemeine Nierenmissbildung	2	4,6
Cystenbildung	2	4,6
Doppelte Nierenarterien	2	4,6
Klappenbildung am Ureter	1	2,3
Ureterstenose	2	4,6
Uterushypoplasie und Obliteration	2	4,6
Obliteration der Vagina	1	2,3
Obliteration der Tuben	1	2,3
Hydrocele testis	1	2,3
Blasenhypoplasie	1	2,3
Obliteration der Urethra	1	2,3

Organmissbildung:	Zahl	%:
IV Extremitäten:		
Polydaktylie	3	6,9
Fehlen einzelner Finger	1	2,3
Fehlen ganzer Armanteile	1	2,3
Trommelschlegelfinger	1	2,3
Phokomelie	1	2,3
Klumpfussbildung	1	2,3
Abnorme Fussstellung	2	4,6
Gelenkanomalie	1	2,3
V Knochensystem:		
Hiatus sacralis	1	2,3
VI Haut und Haare:		
Naevus pigmentosus	2	4,6
Haemangiom	1	2,3
Hypertrichosis	1	2,3
VII		
Mongolismus	2	4,6
Hemicephalie	1	2,3
Anencephalie	1	2,3

Zu den Sektionsfällen Nr. 1 (S.Nr. 273/53, E.M.) und Nr. 2 (S.Nr. 730/53, W.E.)

Es handelt sich um Missbildungen der Gallenwege, die morphologisch insofern übereinstimmen, als der Ductus choledochus in beiden Fällen bei der Sektion nicht gefunden wurde. Darüberhinaus ist der Ductus cysticus beim ersten Fall atretisch, die Gallenblase in Form und Topographie normal angelegt. Histologisch gelang hier im Bereich der pars hepatoduodenalis der Nachweis eines nicht mehr intakten, jedoch mit Zylinderepithel ausgekleideten Ganges, der der Choledochusanlage entspricht. In unserem zweiten Fall lassen sich mikroskopisch keine Gallengänge oder Rudimente solcher feststellen, die dem Ductus hepaticus entsprechen würden. Die Gallenblase erscheint hier nur als rudimentäres Gebilde.

Betrachten wir den Weg vom Zeitpunkt der befruchteten Eizelle bis zur Geburt, so ist es verständlich, dass hier als formale Ursache der Gallengangsfehlbildung das Bestehenbleiben der physiologischen Epithelocclusion angenommen werden kann, wie Forssner und Tandler sie fordern. Trotz des Vorhandenseins entzündlicher Infiltrate im ersten Fall und eine Pyelonephritis der Mutter während des dritten Schwangerschaftsmonats beim zweiten Fall ist eine entzündliche Genese als Ursache auszuschliessen, da ad 1 entzündliche Infiltrationen häufig als patho-physiologische Folge der Galleabflussbehinderung entstehen, was anhand der meisten histologischen Befunde beobachtet wird und ad 2 eine intrauterine Intoxikation zumindest innerhalb des ersten Schwangerschaftsmonats erfolgen müsste, um eine entzündliche Genese in Betracht ziehen zu können. Beides trifft aber hier nicht zu. Die Rhesusfaktoren oder analoge Mechanismen scheiden im ersten Falle aus, beim zweiten muss die Frage, da die Rh-Unverträglichkeit nicht geprüft wurde, offen bleiben. Hier soll nunmehr der Zeitpunkt der Missbildungsentstehung ermittelt werden.

Entwicklungsgeschichtlich entsteht die Choledochusanlage aus der pars cystica des unteren Abschnitts der Leberbucht, aus der sich die Gallenblase später differenziert. Sie ist in ihrer ersten Anlage eine Ausweitung des primitiven Gallenganges, der dazu gehörige Abschnitt wird zum Ductus cysticus.

Hinweisend auf das Vorhandensein der Gallenblase einerseits und eines Rudimentes derselben andererseits kann die Fehlbildung der Gallenwege erst nach vollständiger Differenzierung der Organe entstanden sein, zu einem Zeitpunkt also, wo die Vakuolisierung der primär soliden Anlage

beginnt. Nach Pensa (97), v. Meyenburg (87) und Rietz (100) ist die Reihenfolge der Rekanalisierung folgende:

Ductus choledochus - cysticus - hepaticus - Gallenblase.

Die morphogenetische Terminationsperiode würde hier nach den übereinstimmenden Befunden bei etwa 7 - 8 mm Länge des Embryos liegen, entsprechend einem Embryoalter von 4 - 5 Wochen (Tab. 4 und 5).

Zu 3. S.Nr. 173/53, S.G.:

Hier liegt auf Grund des Sektionsbefundes mit grösster Wahrscheinlichkeit eine echte Missbildung vor, wie sie vor allem Simmel (109) fordert, da weitere Abnormitäten vorhanden sind. Neben einer Aplasie der Gallenblase und Atresie der Gallengänge, an deren Stelle sich histologisch nur reichlich gewucherte Gallengänge zeigten, fanden sich als weitere Missbildungen atypisch angeordnete Lungenlappen, und zwar rechts zwei Lappen, links ein ausgeprägter Mittellappen. Darüber hinaus ergab die Sektion einen verlängerten Hiatus sacralis. Was hier interessiert, ist wieder der Zeitpunkt der Gallengangsfehlbildung, der hinsichtlich des totalen Verlustes der Gallengänge noch vor der Differenzierung der Choledochusanlage stattgefunden haben musste. Die phaenokritische Phase entspricht hier nach Keibel und Mall (67) einer Embryolänge von 4,9 mm.

Beziehungen zwischen den beiden Organmissbildungen, die abnorme Lapung der Lungen einerseits und die Gallengangsfehlbildung andererseits scheinen nicht zu bestehen. Diese Annahme rechtfertigt allein die Tatsache, dass die teratogenetischen Terminationspunkte zeitlich inkongruent liegen, sie decken sich also nicht mit der Entstehungszeit der Fehlbildungen. Kasuistische Beobachtungen im Einzelnen darüber sind in der einschlägigen Literatur nicht zu finden.

Zu 4. S.Nr. 728/48, B.F. und S.Nr. 132/55, B.H.:

Vergleicht man die Missbildungen der beiden Kinder - es handelt sich um ein Geschwisterpaar, das 1948 und 1955 zur Sektion kam - so fällt

auf, dass beide nahezu gleichartige Organveränderungen aufweisen. In beiden Sektionsfällen war der Ductus choledochus betroffen. Einmal fehlte er vollständig, beim zweiten Fall war er in seinem praeduodenalen Abschnitt atretisch mit cystischer Erweiterung oberhalb des atretischen Anteils. Die Pankreasmissbildung des einen Falles stimmt ebenfalls mit dem des zweiten weitgehend überein. Gleichartigkeit besteht auch in der Milzanomalie (Lien succenturiatus). Von den Herzmisbildungen stehen arterielle Stenosen im Vordergrund, die einerseits Aorta, Conus und Isthmus betreffen, andererseits die Arterie pulmonalis, die noch mit Transposition und Scheidewanddefekten verbunden ist. Äusserlich zeigt die Sektion von 728/48 an allen vier Extremitäten einen sechsten Finger bzw. Zeh, dagegen wird beim Parallelfall nur ein richtig ausgebildeter Postminimus am linken Fuss beobachtet.

Betrachtet man die entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhänge der Oberbauchanomalien, insbesondere die Entstehungszeiten der Fehlbildungen der einzelnen Organe und Organsysteme, so rechtfertigt vor allem die zeitliche Übereinstimmung die Annahme einer primären Entwicklungsheimmung. Für die Anlage der grossen Gallenwege liegt der Terminationspunkt bei einer Embryolänge von 8 bis 9 mm (Tab. 5). Mit der Entwicklung des Pankreas (Beginn bei etwa 7,5 mm) läuft im gleichen Zeitraum die Duodenaldrehung ab. Und da zwischen Leber, Pankreas und Duodenum enge organogenetische Zusammenhänge bestehen, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass durch eine atypische Duodenaldrehung manifoldige Missbildungen am Gallengangssystem entstehen können. Auch die Milzmissbildung dürfte ursächlich in diesem Zusammenhang stehen. Nimmt man als Ursache das Bestehenbleiben der Epithelocclusion an, so deckt sich auch hier die zeitliche Kongruenz der Missbildungsentstehung.

Für die Fehlbildungen am Herzen der beiden Fälle trifft die Mönckebergsche Vorstellung von der falschen Einstellung des Truncusseptums am ehesten zu. Mönckeb erg (88) und Doerr (26) sind der Ansicht, dass zwischen Septumdefekt und fehlerhafte Truncustorsion enge entwicklungsmechanische Beziehungen bestehen. Morphogenetische Entgleisungen trifft man hier häufiger an als an anderen Organsystemen und sie kommen nach anatomischen Beobachtungen auch mehrfach in Kombination mit anderweitigen Entwicklungsdefekten vor (Georgii) (45).

Man vergleiche ihre Häufigkeit bei Mongolismus und in Verbindung mit Lippen, - Kiefer- und Gaumenspalte (Burkhardt (16).

Zur Polydaktylie ist zu sagen, dass zunächst keinerlei Zusammenhänge mit den bisher angeführten Missbildungen zu bestehen scheinen. Das gemeinsame Vorkommen dieser Abartungen mit anderen Missbildungen wird in der Literatur häufig zur Diskussion gestellt und das Ausmass ihrer Bedeutung abzugrenzen versucht. Als Entstehungsursache werden zwei Möglichkeiten angenommen:

1. peristatische Bedingungen,
2. erbbedingte Anlage.

Exogene mechanische Faktoren lassen sich auf Grund der vorliegenden Sektionsbefunde mit Sicherheit ausschliessen, da in den beiden Fällen der Hinweis sowohl für eine amniogen bedingte als auch eine raumbeschränkende Annahme, die eine Hexadaktylie verursacht haben könnte, besteht. Darüber hinaus sind aus dem Schrifttum zahlreiche Fälle mit sicher dominiertem Erbgang bekannt. Durch diese Feststellung wird die Wahrscheinlichkeit, dass auch in unserem Fall erbgenetische Faktoren für die Fehlbildungskombination verantwortlich sind, gestützt, und sie wird noch grösser, wenn wir die morphologische Übereinstimmung der Fehlbildungen in der Geschwisterreihe weiter verfolgen. Es besteht nämlich ausser dem Geschwisterpaar, deren Sektionsbefunde vorliegen bei einem dritten noch lebenden Bruder gleichfalls eine Hexadaktylie, die sich wie im Sektionsfall Nr. 132/55 nur auf den linken Fuss beschränkt.

Zur formalen Pathogenese und ätiologische Fragen

Nach embryologischen Beobachtungen nimmt man heute als Ursache der Gallengangsatresie das Bestehenbleiben der physiologischen Epithelocclusion an und spricht ganz allgemein von einer Hemmungsmissbildung. Tandler (117), Forssner (42) und Pensa (97) stellten fest, dass es im Stadium des epithelialen Verschlusses zur Einwanderung des Mesenchyms in das Epithel kommt, das die Rekanalisierung verhindert. Diese Beobachtungen machten sie besonders bei Darm- und Oesophagusatresien. Von Meyenburg (87) stellte analoge Verhältnisse in den Gallenwegen

fest, die später von R i e t z (100) weiter verfolgt und auch bestätigt wurden. In gleicher Weise erklärt sich B ö h m (9) die Entstehung der Gallengangsmissbildung.

Nach den Ansichten von v. Meyenburg (87) und Rietz (100) sind die Gallenwege bei Embryonen bis zu 4,5 mm Gesamtlänge noch hohl und gehen erst dann in ein solides Stadium über, wobei aber die Gallengänge viel früher eine Lichtung erhalten als die Gallenblase. Bei ihr beginnt die Vakuolisierung erst im zweiten Fetalmonat.

Tabelle 4

Längenverhältnisse der Embryonen bei Beginn des soliden Stadiums. Die Reihenfolge entspricht der fortschreitenden Rekanalisierung.

Untersucher:	D. chol.	D. cyst.	D. hepat.	Gallenblase
Keibel-Mall: (67)	hohl	4,9 mm	--	4,9 mm
Keibel-Elze: (68)	6,75	--	--	7,5 mm
Peiper: (96)	6,8	--	--	--
Lewis: (78)	7,5	6-8	--	6-8 mm
Arey: (3)	3,5	--	3,5	--

Tabelle 5

Übersichtstabelle für teratogenetische Terminationsperioden der in Kombination beobachteten Organmissbildungen.

Bezeichnung:	Embryolänge in mm:	Embryoalter in Wochen:
Atresie sämtl. Gallenwege	8 - 9	4 - 5
Ductus choledochus	7,5	4 - 5
Ductus hepaticus	9 - 11	6
Cysticus mit Gallenblase	11 - 14	6 - 8
Gallenblase allein	20 - 23	8 - 10
Herz- u. Lungenmissb.	6 - 14,5	3 - 6
Pankreas	7 - 20	4
Doudenaldrehung	5 - 20	3 - 8
Milzmissbildungen	5 - 10	4 - 5
Polydaktylie	9 - 11	5

1907 entwickelt Beneke (7) die Theorie des aktiven Abschnürungsprozesses. Er geht dabei von der Anschauung Hammar's (55) über die Entwicklung der Leber aus und spricht in seiner Arbeit von einer auf inneren Verhältnissen des Zellebens der Epithelien beruhenden aktiven Abschnürung. Hammar nimmt für die Bildung der extra- und intrahepatischen Gallengänge determiniertes Bildungsmaterial an, das zeitlich bestimmbar nacheinander ausdifferenziert.

Das häufige Erscheinen der Atresie an ganz bestimmten Stellen veranlasste Beneke (7) diese Formen der Gallengangsmissbildung in zwei Gruppen einzuteilen.

- a) Atresie am distalen Ende des Ductus choledochus,
- b) Atresie an der Abgangsstelle des Ductus cysticus.

Als Analoga führt er an, dass die Duodenalatresie oft an der Entstehungsstelle der Leber, wie die Oesophagusatresie an der Lungenabspaltung zu finden sei. Trotz dieses Umstandes der zwei Prädispositionsstellen ist die Annahme Benekes nicht ganz durchführbar, weil an zahlreichen beobachteten Fällen bewiesen werden konnte, dass partielle Obliterationen an recht verschiedenen Stellen liegen können (Tab. 6). Feyrter (37) lehnte diese Einteilung deshalb ab und stellt sich die Entstehung der Missbildung so vor, dass es zu einer Loslösung epithelialer Bindung vom Mutterboden komme. Seine Theorie bezieht er auf die analoge Entwicklung der Hypophyse und der Thyreoidea. Auch beim Ductus thyreoglossus kann es zur Verödung, Enge und Cystenbildung kommen. In gleicher Weise wäre erklärbar, dass sich der Ductus choledochus und die sich aus ihm entwickelten Gebilde vom Duodenum lösen und dadurch die Verbindung verlieren. Ein Ausbleiben der Kommunikation zwischen den grossen intrahepatischen Gallengängen und den kleinen, den Gallenkapillaren nimmt v. Meyenburg (87) an. Eine Erklärung in diesem Sinne würde vielleicht für jene Fälle zutreffen, in denen die Ductus hepatici obliteriert, die übrigen Gallengänge aber normale Entwicklung zeigen (Ahrens (1), Böhm (9), Essbach (33), Knorre (72) und Sweet (115)).

Tabelle 6

Zusammenfassung der anatomischen Missbildungen (Prädispositionsstellen) im Bereich des Gallengangssystems.
Insgesamt 100 Fälle.

Art der Missbildung:	Zahl = ‰:
1. Vollständiges Fehlen der extrahepat. Gallengänge:	
a) einschliesslich der Gallenblase	13
b) mit rudimentärer Gallenblase oder Cyste	6
c) mit vorhandener, aber verkleinerter oder vergrösserter Gallenblase	15

Art der Missbildung:	Zahl = ‰
2. Fehlen der Gallenblase allein oder zusammen mit dem Ductus cysticus	3
Kleine Gallenblase bzw. Rudiment	4
3. Fehlen des Ductus choledochus, bzw. völlig oder teilweise obliteriert,	26
a) davon Obliteration am präduodenalen Abschnitt	9
b) Obliteration an der Einmündung des Ductus cysticus	1
c) beide Möglichkeiten	1
d) Choledochuscysten bei normaler oder fehlender Gallenblase, bzw. Gallenblasenrudiment	2
e) mit anderen obliterierten Gallengängen	9
4. Verschluss des Ductus hepaticus allein,	5
a) auf seine Äste übergreifend in Verbindung mit Atresie des Cysticus	5
b) cystische Erweiterung der Ductus hepatici	2
5. Verschluss des Ductus hepaticus dexter zusammen mit Ductus cysticus	2
6. Fehlen der intrahepatischen Gallengänge allein, mit verschiedenen Formen zusammen	6 8

Betrachtet man das gesamte Entwicklungsgeschehen mit seinen wahrscheinlichen und unwahrscheinlichen, endogenen und exogenen Störfaktoren, so ist verständlich, dass dadurch die manigfachsten Varietäten in Form und Topographie entstehen können. Als Ausgangspunkte dieser Störungen kommen genetische Faktoren in Frage, die die Steuerung und Ablenkung der Morphodynamik bedingen und solche, die nicht im Keimsel-

ber enthalten sind, sondern die von aussen her dauernd oder während bestimmter Phasen auf den Keim einwirken. Es kommt dabei weniger auf die Art der schädigenden Einwirkung, als auf den Zeitpunkt und ihre Intensität an. Lehmann (77) spricht von einer phasenspezifischen Entstehung der Entwicklungsstörung. Je früher also ein Keim durch einen teratogenetischen Schaden getroffen wird, umso schwerwiegender und zahlreicher werden die Missbildungen sein. Schwere Missbildungen können nur in den ersten Phasen der Entwicklung determiniert werden, während leichtere auch in späteren Terminen entstehen können.

Endogen werden vor allen Dingen erbgenetische Faktoren für die Entstehung von Missbildungen verantwortlich gemacht, die irgendwann einmal durch Mutation entstanden sind. In gleicher Weise kann offenbar die Gruppe der Rhesusfaktoren oder analoge Mechanismen in erbbiologischer Hinsicht eine entscheidende Rolle spielen. Auch an die Möglichkeit einer Schädigung des Cytoplasmas und seiner Partikel (sog. Plasmagene) durch die Überreife des Eies soll gedacht werden. Von den exogenen Faktoren, die physikalischer oder chemischer Art sein können, wird in der Literatur unter kritischer Betrachtung mehrfach berichtet. Bromann (15) erwähnt als physikalischen Faktor plötzliche oder andauernde Traumata. Über Störungen infolge niederen Sauerstoffgehalts und Übersättigung von Kohlendioxyd, die stark auf topogenetische Prozesse einwirken, berichten Büchner (11) und Grebe. Wenn auch diese Störmomente zur Zeit häufig vielleicht eine übermässige Bewertung für die menschliche Teratogenese erfahren, so haben doch zahlreiche Untersuchungen an Amphibien und Warmblütern eine deutliche Beeinflussung des Keimes durch Sauerstoffmangel ergeben (Büchner, Maurath und Rehn (12)). Auch Landauer (74) bestätigte durch tierexperimentelle Untersuchungen den Einfluss der chemischen Faktoren auf die Organogenese, Beobachtungen aus der Kriegszeit, aber auch Einzelbefunde aus einer Gesamtheit normal ernährter Bevölkerung scheinen die Vermutung zu bestätigen, wonach gewisse Schwangerschaftsstörungen Mängel in morphologischer und funktioneller Hinsicht auf ein Defizit an Vitaminen zurückzuführen sind (ten Berge (118), Nakomura (92), Parson (94), Lehmann (77), De Watteville, Jürgens und Pfaltz (130)). Auch exzessiv hohe Dosen von Vitaminen, wie sie besonders in den USA gebräuchlich sind, können nach Cohlan (21) in 40 bis 50 % zu kongenitalen Missbildungen führen. Ebenso wurde die teratogene Wirkung von Kortikosteroiden,

wenn sie in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten in hohen Dosen verabreicht werden, experimentell nachgewiesen (Svejcár (114)). Strahlenschäden sind zur genüge bekannt.

Eine in letzter Zeit viel diskutierte Fragestellung zur Genese der Missbildungen ist die interkurrente Infektion während der Frühschwangerschaft. Interessant ist hierzu die Mitteilung Thalhhammer's (116) der durch Tierversuche nachweisen konnte, dass subklinische Virusinfektionen der Mutter die Frucht zu schädigen vermögen. Einige Fälle sind aus dem Schrifttum bekannt, bei denen Beziehungen zwischen entzündlicher Genese und Gallengangsmisbildungen angenommen werden. Schuster (106) weist auf die entzündliche Genese hin, gibt aber die Ursache hierfür nicht an. Hespe (59) berichtet über einen ähnlichen Fall. Im Sinne einer entzündlichen Entstehungsursache ist besonders die Mitteilung von Chodowski (22) zu werten. Hier ergab die Sektion auffallend hyperplastische Mesenterialdrüsen neben Entzündungen chronischen Charakters in fast allen Bauchorganen. Weiter fand man eine Pancholangitis obliterans ascendens mit Pericholangitis. Einen sehr genauen histologischen Befund von einem sieben Monate alten Knaben mit Verschluss der grossen Gallenwege und Obliteration der Gallenblase teilte Coburg (20) mit. Im Gebiet des eigentlichen Hilus zeigen die Gallengänge ausserordentlich starke chronisch entzündliche Veränderungen. Die noch erkennbaren Reste der ursprünglichen Gallenblasenwand sind mit Lymphozyten durchsetzt. Der solide derbe Bindegewebsstrang, der als Ductus cysticus angesehen wird, birgt hier und da Lymphozytenhaufen als Ausdruck einer abgelaufenen Entzündung. Auch die Umgebung der grossen Gallengänge in der Leber ist mehr oder weniger reichlich mit Lymphozyten durchsetzt. In den gesamten Fällen ist die phänotypische Phase für die Gallengangsanomalie verhältnismässig spät, vielleicht erst gegen Ende der intrauterinen Entwicklung anzusehen. (Burkhardt).

Es wird nun zu klären sein, ob die Angaben über die Entstehung von somatischen Anomalien als Folge einer infektiösen Erkrankung während der Gravität als Ausnahmen zu werten sind oder ob mit einer solchen Missbildungsgenese zu rechnen ist. Knorre (72), Klebanow (21), Bourquin (10), Flexner und Gellhorn (41) und Good-Pasture (49) stellen in ihren Arbeiten die Möglichkeit einer infektiösen Keimschädigung, wenn

sie in den ersten Schwangerschaftsmonaten erfolgt, durchaus in Rechnung. Auch Wolff (136) weist darauf hin, dass virogene Infekte, die das Kind in der Embryonalzeit treffen, irreversible Zelländerungen hervorrufen können. Er geht sogar soweit, dass Virusstoffe als Induktoren auf die unveränderte Erbmasse wirken und eine Änderung der Determination verursachen. Auch eine Umprägung ist nach Wolff denkbar. Und zwar führen hierbei spezifische Reize zur Umprägung der betroffenen Zellen, deren Änderung solange anhält, solange der Reiz auf sie einwirkt. Die Auffassung von dem Wirkungsmechanismus der Induktion fand eine starke Stütze in der Feststellung, dass auch abgetötete tierische Gewebe und gewisse chemisch definierte Substanzen Induktionsleistungen hervorbringen können. Die Induktionsstoffe wirken vermutlich indirekt durch Aktivierung eines induktiven Prinzips in der Zelle (Holtfreter und Okada).

Eingehender mit der Erbbiologie hinsichtlich der Genese von Missbildungen befassten sich Töndury (122) und seine Mitarbeiter. Sie untersuchten den Nucleinsäurestoffwechsel. Organe, deren Nucleinsäurestoffwechsel sehr intensiv ist, sollen besonders empfindlich gegen verschiedene Noxen sein, und diese Überempfindlichkeit soll die stoffliche Grundlage für die phasenspezifische Wirkung schädigender Agentien bilden. Die Frage über Beziehungen hiermit und der Gallengangsfehlbildung könnte nur in relativem Sinne beantwortet werden. Immerhin sind kausalgenetische Zusammenhänge nicht ganz von der Hand zu weisen. Über die Wirkung der verschiedenen Virusarten speziell auf die Zellen im Sinne der Missbildungsentstehung ist im Schrifttum wenig bekannt. Hinweise dafür finden wir bei Gregg (52), Lundström (83), Lehmann (77), Vest (24), Cardoso (18), Stocke (113), Mc. Callum (84) und Erdmann (32).

Auf dem Boden einer primären Cirrhosis hepatis mit Atresie als Folge versuchen Rolleston (101) und Heyne die Ursache des Gallengangsverschlusses zu klären. Sie gehen von der Annahme aus, dass unbekannte Toxine diaplazentar zur kindlichen Leber gelangen. Eine descendierende Cholangitis würde die Obliteration der Gallenwege verursachen. Hier sei auf die Arbeit von Seitz (108) hingewiesen, der an Hand von 300 Fällen (Neugeborene und ältere Kinder) die Ätiologie der

Lebercirrhose zusammengestellt hat. Die Häufigkeit der biliären Lebercirrhosen bei Gallengangsatresien würden den umgekehrten Weg der Entstehungsmöglichkeit folgerichtig unterstützen, wenn nicht die Beobachtungen von kongenitalen biliären Cirrhosen, die keinen anatomischen Verschluss der Gallenwege verursachen überwiegen würden (Gordon (58), Dunn (29), Thomson (121), Lindemann (80), Holmes (61) und Vix (126)). In Anbetracht der Meinungen von Rolleston und Heyne mussten nämlich bei Zwillingen beide Kinder von der Cirrhose und eventuell folgender Atresie der Gallenwege betroffen sein, aber bei den wenigen Zwillingsbeobachtungen, die veröffentlicht wurden (Feldmann und Lawson (35), Walgreen (127), Watkins (128) und Rosemond (102), war immer nur ein Kind erkrankt. Darüber hinaus stände man bei einer descendierenden Cholangitis den Verschluss in der Nähe der Leberpforte, was aber nach den häufigen Beobachtungen nicht der Fall ist. Auch unsere Sektionsfälle sprechen nicht für eine solche Behauptung. Bencke (7) weist diese Annahme ebenfalls zurück.

Congenitale Atresie der Gallengänge bei Erythroblastose

Die Literatur, die sich auf die Kombination dieser beiden Krankheitsbilder bezieht ist gering. Es berichten darüber Pasachoff (95), Skelton und Tovey (111), Lightwood und Bodyan (79), Gehan und Butchardt (44).

Klinische Kardinalsymptome:

Neigung zu Früh- und Totgeburt. Zwischenfälle treten im Allgemeinen jedoch nicht vor der dritten Geburt auf, da die Plazenta erst bei steigendem Titer bei steigender Zahl der Schwangerschaften durchbrochen wird.

Ikterus gravis neonatorum (Verdinikterus) durch den stark vermehrten Abbau der durch die Rhesus-Antikörper geschädigten Erythrozyten einerseits und durch die Schädigung der Bilirubinausscheidungsfunktion der Leber andererseits. Ausgeprägte Anaemia neonatorum mit extrem hoher Zahl von Erythroblasten im Blutbild.

Hydrops congenitus.

Die Sektionsbefunde der fünf Fälle, worüber die Verfasser berichten, stimmen in morphologischer Hinsicht im wesentlichen überein. Der Ikterus gravis mit Kernikterus in den Stammkernen und die Hepatosplenomegalie stehen im Vordergrund. Von den Gallengangsfehlbildungen berichtet Pasachoff (95) über eine vollständige Atresie der grossen Gallenwege, Skelton (111) findet nur den Ductus choledochus obliteriert. Bei Gehan und Butchard (44) liegt eine hochgradige Hypoplasie der Gallenblase und des Ductus cysticus neben einer Atresie der intrahepatischen Gallengänge vor. Darüber hinaus werden extramedulläre Blutungen und Hämorrhagien beobachtet. In drei Fällen (Skelton und Tovey (111) wurden bei der Mutter Rh-Antikörper nachgewiesen, bei den übrigen wurde die Blutfaktorenunstimmigkeit nicht geprüft. Die Kinder erreichten eine Lebenszeit von 2 Tagen bis 3 1/2 Monaten. Im Hinblick auf die geschlechtliche Abhängigkeit sei noch erwähnt, dass nach den Angaben das häufigere Vorkommen bei Mädchen eindeutig daraus hervorgeht. Unter den genannten Sektionsfällen befinden sich drei Mädchen und ein Knabe bei einmal fehlender Geschlechtsangabe.

Ätiologische Möglichkeiten für die Entstehung der Gallengangsatresie

bei Erythroblastose

Zur Klärung der Missbildung der beiden Krankheitskomplexe werden verschiedene Theorien aufgestellt, aber keine dieser Theorien kann die Ursache zufriedenstellend aufhellen.

Angeschuldigt werden:

- a) Gallethromben
- b) Agglutinationsthromben (Antigen-Antikörperreaktion)
- c) Bilirubin als kapillarschädigende Noxe
- d) Hypoxämie
- e) endogen toxische Ursache.

Skelton und Tovey (111) vermuten, dass der Verschluss der Gallengänge in zwei Formen vorkomme. Erstens durch verdickte Galle, zweitens durch Umwandlung der Gallengänge in Bindegewebsstränge.

Sie setzen voraus, dass es nach der Thrombosierung zur Organisation der Thromben komme, die dann über den Weg der Fibrose zur Obliteration der intrahepatischen und auch extrahepatischen Gallenwege führe. Sie erörtern ausserdem, dass es bereits intrauterin zu einer Thrombosebildung in den Gallengängen kommen kann. So erklären sie sich auch das Zustandekommen des Ikterus gravis neonatorum. Gray (51), Lightwood und Bodyan (79) lehnen diese Entstehungsursache auf Grund mangelnder Beweise für die Beziehungen zwischen Gallengangsatresie und Erythroblastose ab. Brody (133), Wiener und Berblinger (8) denken an eine primäre Verlegung der Gallengangskapillaren durch Agglutinationsthromben. Sie vertreten auch die Meinung, dass das Bilirubin allein mit einer vorhandenen Kapillarwanddurchlässigkeit die Schäden bedingen könne, wobei sie von der Annahme ausgehen, dass toxische Stoffe die Kapillaren in gleicher Weise schädigen wie das Leberparenchym selbst. Zollinger und Fanconi (139) setzen eine sekundäre Bilirubineinlagerung hinzu. Dereymaker (25) ist auf Grund seiner zahlreichen Tierversuche der Ansicht, dass Antigen-Antikörperreaktionen selbst die ursprüngliche Noxe für die Gallengangsverschlüsse darstellt. Gehan und Butchardt (44) schliessen diese Möglichkeit mit der Begründung aus, dass Antikörper nicht vor dem fünften Embryonalmonat gebildet werden und zu diesem Zeitpunkt sei die Entwicklung der Gallenwege bereits abgeschlossen. Sie glauben auch nicht an eine einheitliche Genese der kongenitalen Gallengangsatresie und Erythroblastosis fetalis und führen unter anderem an, dass es unwahrscheinlich sei, dass eine bindegewebige Umwandlung der Gallethromben intrauterin vor sich gehe. Darüber hinaus wird neben einer direkten Wirkung der Rh-Antikörper auf Ganglienzellen und Kapillaren eine Hypoxaemie angeschuldigt.

Nach Ansicht der Verfasser bilden also diese Feststellungen keine Stütze für die theoretische Konzeption der Krankheitsbilder, und es bleibt unter Berücksichtigung der zur Diskussion gestellten pathogenetischen Theorien als Schlussfolgerung, dass sich die Kombination Erythroblastose und Gallengangsatresie nur dann auf einen Nenner bringen lässt, wenn man die angeführten schädigenden Noxen als gemeinsamen Faktor annimmt, oder man muss aller Deutung aus dem Wege gehen und die Kombination als blossen Zufall betrachten. Nur genaue Untersuchungen des Materials und fortgesetztes planmässiges Sammeln von Sektionsbeobachtungen lassen

die Häufigkeit der meisten Anomalien und ihrer Kombination zuverlässig ermitteln (Burkhardt (16)).

Intrahepatische Gallengangsatresien

Sie sind in der Literatur wenig beachtet worden. Die ersten Untersuchungen darüber gehen auf Heschl (58) zurück. Seine genauen mikroskopischen Beobachtungen ergeben vollständiges Fehlen der grossen und kleinen Gallengänge in der Leber. Ausserdem findet er bei dem Kind, das mit sieben Monaten starb, dass auch der Ductus hepaticus und Choledochus fehlen. Zehn weitere Fälle, die später zur Diskussion kamen, zeigen ebenfalls intrahepatische Gallengangsmissbildungen. Nur in drei von diesen berichteten Fällen waren die extrahepatischen Gänge normal entwickelt (Dubbs (28), Sacrez (103) und Ahrens (1)). Neuerdings wurden vier Fälle von Ahrens und Mitarbeiter berichtet, sie sind deshalb erwähnenswert, weil alle vier Patienten eine Lebensdauer von drei Jahren überschritten haben und bei ihnen eine allgemeine Xanthomatosis der Haut beobachtet werden konnte. Die Sektionen ergaben im wesentlichen gleichlautende Befunde, bis auf einen, bei dem keine Atresie der extrahepatischen Gänge vorlag. Die Xanthomatose der Haut als Begleitsymptom bei Erwachsenen mit primärer Lebercirrhose ist bekannt, sie wird auf eine Störung des Cholesterinstoffwechsels zurückgeführt. Neben der Xanthomatose stand ein mehr oder weniger intensiver Ikterus im Vordergrund. Histologisch wies die Leber überall cirrhotische Veränderungen auf. Intrahepatische Gallengänge liessen sich in den meisten Fällen nicht nachweisen. Die Läppchenzeichnung war durch starke Bindegewebsvermehrung meist verwaschen, in den zum Teil erweiterten Gallenkapillaren fanden sich häufig Gallethromben und Pigmenteinlagerungen. Charakteristisch war der Nachweis von Schaumzellen in der Haut.

Als Ursache der intrahepatischen Gallengangsfehlbildung wird eine Entwicklungsanomalie im Sinne der Hemmungsmissbildung angenommen, die unter den gleichen Bedingungen entstehen kann, wie sie bereits bei der formalen Pathogenese der extrahepatischen Gallengangsfehlbildung erwähnt wurde. Wenig wahrscheinlich ist die Annahme der peristatischen Einflüsse, obwohl es durchaus denkbar wäre, dass z.B. eine virogene He-

patitis der Mutter in der Frühschwangerschaft, die auch zu ernststen Zellschädigungen der Fetalleber führen kann, solche Missbildungen verursache. Hinweise dafür lassen sich im Schrifttum nicht finden.

Zum klinischen Bild der kongenitalen Gallengangsatresie

Im Vordergrund stehen:

1. Ikterus.
2. Acholische Stühle.
3. Bilirubinhaltiger Urin.

Der Ikterus tritt bereits nach der ersten Lebenswoche, seltener sofort nach der Geburt auf und nimmt mit kleinen Schwankungen an Intensität zu bis die Haut grünlich-braun wird (Verdinikterus). Im Blut sind die Bilirubinwerte besonders hoch. Damit parallel gehend findet sich regelmässig auch ein Anstieg des Gesamtcholesterins und der Serumphosphatase.

Die Manifestation des Ikterus, dessen verschiedene Formen häufig miteinander kombiniert auftreten (haemolytischer, hepatocellulärer und Stauungsikterus) unterliegt grossen zeitlichen Schwankungen, in den meisten Fällen jedoch erscheint die Gelbfärbung bei Gallengangsmissbildungen in der ersten Lebenswoche (eigene Sektionsfälle Nr. 1, 2, 3 und 6). Nur in einem Fall (S. Nr. 728/48) manifestierte sich der Ikterus erst in der vierten Woche. Es liegen aber Berichte vor, wo der Ikterus über drei Jahre fortbestand (Ahrens (1)). Eine Erscheinung, die nach Hanser (57) keine Seltenheit ist. Sie findet ihre Ursache darin, dass zwischen Gallenfarbstoff im Blut und der Permeabilität der Hautkapillaren gewisse Korrelationen bestehen. So sind z. B. Frühgeburten besonders disponiert zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Gallenfarbstoffe. Weitere Unterstützung findet der Spätikterus in den verschiedenen Verschlussmöglichkeiten der Gallengangsatresien.

Die Acholie der Fäzes und das Erscheinen des Bilirubins im Harn gehen konform mit dem Ikterusgeschehen einher.

Lebensdauer bei nachgewiesener Gallengangsmissbildung

Es ist bemerkenswert, dass angesichts der oft längeren Lebenszeit und der sich langsam entwickelnden Lebercirrhose eine gewisse Abhängigkeit zu bestehen scheint, da doch bei beiden Formen der Atresie, sowohl der intrahepatischen als auch der extrahepatischen, eine ausgeprägte Leberfunktionsstörung vorliegt, aber bei der letzteren nur eine relativ kurze Lebenszeit zu erwarten ist. Vielleicht lässt sich auch hier an zahlreichem Sektionsmaterial einiges Licht werfen, das die Diskrepanz zwischen Lebensalter und anatomischen Befund erhellt. Es ist auf Grund der vorliegenden anatomisch-histologischen Untersuchungen nicht von der Hand zu weisen, dass mit zunehmendem Grad des cirrhotischen Umbaus der Leber die Lebensdauer sinkt. Massgebend für den Verlauf der Cirrhose wiederum ist die Art des anatomischen Verschlusses der Gallengänge.

Wie die Feststellungen ergeben beträgt die Lebensdauer bei nachgewiesener Gallengangsmissbildung im Durchschnitt bis zu 4 1/2 Monate.

Bei den eigenen vorliegenden Sektionsbeobachtungen:

Nr. 1	S. Nr.	273/53	10 Wochen
" 2	"	730/53	10 Wochen
" 3	"	173/53	14 Wochen
" 4	"	699/56	24 Wochen
" 5	"	728/48	12 Wochen
" 6	"	132/55	8 Wochen

Im Schrifttum werden einige Fälle berichtet, bei denen ein relativ hohes Lebensalter vorliegt (Ahrens (1), Finlayson (38), Knorre (72), Sacrez (103)). Eppinger (31) versucht die Erreichung eines höheren Alters dahingehend zu klären, dass der kontinuierliche Verlauf der cholämischen Schädigung dadurch verlangsamt wird, dass ein Teil der Galle aus der Blutbahn in den Darm übertritt.

Zuletzt sei noch ein Überblick über die Häufigkeit des Vorkommens von Gallengangsmissbildungen in Beziehung zur geschlechtlichen Abhängigkeit gegeben.

Tabelle 7

Verfasser:	Anzahl:	Knaben:	Mädchen:	ohne Angabe:
Eigene Fälle	6	4	2	--
Aus dem Schrifttum	96	17	35	44
Moore Thomas(91)	31	12	19	--
Thomson (121)	34	21	13	--
Theissen (119)	90	24	37	29
Rollestone (101)	9	3	6	--
Rollestone	30	9	12	9
		90	124	

Ohne aus dieser Beobachtung weitgehende Schlüsse ziehen zu wollen, kann doch gesagt werden, dass die Erkrankungshäufigkeit bei Mädchen überwiegt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über anatomische Beobachtungen von fünf Fällen mit angeborener Gallengangsatresie berichtet, die seit 1948 am Pathologischen Institut der Universität München zur Sektion kamen. Darunter befanden sich drei Sektionen, bei denen darüber hinaus andere Organanomalien beobachtet wurden. Unter den zwei weiblichen und drei männlichen, acht bis zwölf Wochen alten Kindern befindet sich ein männliches Geschwisterpaar, das besonders in erbbiologischer Hinsicht Interesse erregte. Bei den Sektionen Nr 273/53 und 730/53 fehlte beide Male der Ductus choledochus, bei einmal mikroskopisch noch nachweisbarem Rest. Der Entstehungsursache dieser Fehlbildung kommt man näher, wenn man in beiden Fällen eine Hemmungsmissbildung im Sinne einer Epithelocclusion annimmt. Beziehungen zwischen Gallengangsatresien und anderen Organanomalien werden entwicklungsgeschichtlich betrachtet. Es werden 37 Kombinationsfälle übersichtlich zusammengefasst (Tab. 2 und 3) und in diesem Zusammenhang auf die Häufigkeit des Vorkommens nicht zum Gallenwegssyndrom gehörenden Kombinationen hingewiesen. Das Geschwisterpaar gibt auf Grund der morphologischen Übereinstimmung der Sektionsbefunde (Missbildungen am Herzen, Gallenwege, Milz und Extremitäten) Anlass, auf formalgenetische Zusammenhänge hinzuweisen. Die Feststellungen der grösstenteils gemeinsamen Organanomalien und die zeitliche Kongruenz der phaenogenetischen Terminationsperioden berechtigen zu der Annahme, dass hier mit grosser Wahrscheinlichkeit eine vererbte Anlage, die für die Bildung der Anomalien verantwortlich war, vorliegt, nachdem sich peristatische Einflüsse und Rhesusfaktoren mit grösster Wahrscheinlichkeit ausschliessen lassen, zumal bei einem dritten noch lebenden Bruder eine gleichartige Hexadaktylie besteht. Zur Klärung der Ätiologie werden verschiedene Störfaktoren erörtert. Dabei kommen als Ausgangspunkte der Störungen sowohl genetische Faktoren, die Steuerung und Ablenkung der Morphodynamik bedingen, als auch exogene Faktoren, die physikalischer, chemischer und entzündlicher Art sein können, in Betracht. Zur Frage der entzündlichen Genese werden die teils widersprechenden Auffassungen, wie sie die Literaturschau ergibt, dargelegt und besonders auf die in letzter Zeit viel disku-

tierte Möglichkeit der Virusätiologie hingewiesen. Die zahlenmässige Beteiligung anderer Organe mit Entwicklungsstörungen bei Gallenwegsfehlbildung veranschaulicht Tabelle 4. Zugrunde liegen hier 38 Kombinationsfälle aus dem Schrifttum einschliesslich der eigenen Sektionen. Aus dieser Feststellung ergibt sich, dass die Herzmissbildungen mit 27,6 % am häufigsten angetroffen werden, dann folgen der Häufigkeit nach die Milzanomalien mit 20,7 %. Tabelle 6 gibt Aufschluss über Topographie und Praedilektionsstellen der Gallengangsatresien.

Beziehungen zwischen Gallengangsatresie und Erythroblastose werden auf Grund von fünf Mitteilungen im Schrifttum kritisch betrachtet. Es wird hier versucht, die verschiedenen Meinungen in Einklang zu bringen. Über das Zusammentreffen von Missbildungen des intrahepatischen Gangsystems und Xanthomatose wird kurz berichtet und das Wesentliche aus den vier mitgeteilten Fällen zitiert.

Kurze Erwähnung findet das klinische Bild der Gallengangsatresie mit dem Kardinalsymptom "Ikterus".

Zum Schluss folgt ein Überblick über die Geschlechtsdisposition zur Gallengangsmissbildung. Es ergibt sich insgesamt eine weibliche Prädisposition.

An dieser Stelle sei mir erlaubt, Herrn Professor Dr. med. L. Burkhardt für die Überlassung des Materials und die freundliche Unterstützung zu danken.

Schrifttum

1. Ahrens, Harris, Mc.Mahon:
Kongenitale Atresie der Gallenwege bei gleich-
zeitiger Erythroblastose. Ped. 8:628 (1951).
2. Altschule, L.B.: Vitamin A-Mangel bei angeborenem Gallengangs-
verschluss. Arch. of Path. 20:845 (1935).
3. Arey, L.B.: Developmental Anatomie 1940.
4. Aschoff: Virch. Arch. 144:511 (1896).
5. Baker: zit. nach Schwalbe, E.
6. Beastrup, J.: Acta ped. 9:509 (1930).
7. Beneke: Entstehung der kongenitalen Atresien der grossen
Gallengänge. Univ. Programm Marburg 1907.
8. Berblinger: zit. nach Kühl.
9. Böhm, F.: Ein Fall von kongenitaler Gallengangsatesie mit
Gallengangscyste. Z. angew. Anat. 2:105 (1913).
10. Borquin, J.: zit. nach Lehmann, F.E.
11. Büchner und Grebe: zit. nach Lehmann, E.F.
12. Büchner, Maurath und Rehn:
klin. Wschr. 24:137 (1946)
13. Braithwait: zit. nach Schwalbe, E.
14. Braune und Klages: zit. nach Theissen.
15. Bromann: zit. nach Lehmann, E.F.
16. Burkhardt, L.: Verhandl. Deutsch. Path. Ges., 36. Tagung 1953.
17. Buzik, J.: Zur Lehre des angeb. Verschlusses der grossen
Gallenwege. Arch. Verdauungskrankht. 22:370
(1916)

18. Cardoso: Int. Kongress f. Päd. Kopenhagen 1956.
19. Cnopf: Münch. Med. Wschr. 16:17 (1891).
20. Coburg: Über angeborene Obliteration der grossen Gallenwege. Frankf. Z. f. Pathol. 40:281 (1930)
21. Cohan: Int. Kongress f. Päd. i. Kopenhagen 1956.
22. Chodkowski: Zbl. f. Kinderhk. 25:638 (1931).
23. Dahl-Iversen und Gormsen, H.:
zit. nach Ahrens.
24. Del Carril: Totale Gallengangsatesie. Zbl. f. Kinderheilkunde 34 (1938).
25. Deremaker: Ed. Mason, Paris (1949)
26. Doerr: zit. nach Georgii.
27. Donovan: Ann. Surg. 102:742 (1935) und 106:737 (1937).
28. Dubbs, R. H.: Xanthomatosis. Proc. Roy. Soc. Med. 42:86 (1949).
29. Dunn, C. H.: zit. nach Gordon.
30. Elperin: Ein Fall von angeb. Defekt des Ductus choledochus aus mechanischer Ursache. Frankf. Z. Path. 12:1 (1913).
31. Eppinger: Weitere Beiträge zur Genese des Ikterus. Beitrag path. Anat. 31 (1902).
32. Erdmann: Int. Kongress f. Päd. in. Kopenhagen 1956.
33. Essbach: Über die Bildung der termin. intrahepatischen Gallengangsabschnitte. Zbl. f. Path. u. path. Anat. 87 (1951).
34. Fanconi, G.: Klinische Bedeutung des Rh-Faktors. Helvet. Ped. acta suppl. II:9 (1946).

35. Feldmann und Lawson:
Lancet 207:113 (1924).
36. Feer, E.: Ein Teil von Situs inversus und Mangel der grossen Gallenwege. Verh. d. Ges. f. Kinderhk. 20:148 (1903).
37. Feyrter, F.: Bildung der intrahepatischen Gallenwege. Virch Arch. 271:20 (1945).
38. Finlayson, C.: Kongen. Obliteration der Gallengänge. Arch. Dis. Childhood 12:153 (1937).
39. Flebbe, J.: Über angeborene Obliteration der grossen Gallenwege. Diss. München (1907).
40. Flegel, H.: Beitrag zur Missbildung der Gallenausführungswege. Z. f. allg. Path. und path. Anat. 86:1 (1950).
41. Flexner und Gellhorn:
Anat. Rec. 82:411 (1942).
42. Forssner, H.: Anatom. Hefte Nr. 34 (1907).
43. Frensdorf, W.: Ein Beitrag zur Kasuistik u. Pathogenese der congen. Gallengangsatresie. Frankf. Z. Path. 9:381 (1912).
44. Geehan u. Butchardt:
Kongenitale Atresie der Gallengänge u. Erythroblastosis fetalis. J. Pediatrics 39:575 (1951).
45. Georgii, A.: Zur Frage der Erbllichkeit familiär-typischer Fehlbildungskomplexe beim Menschen. Beiträge z. path. Anat. und allg. Path. Bd. 116, Heft 2 (1956)
46. Gessner:
Über congen. Verschluss der grossen Gallenwege. Diss. Heidelberg (1904)

47. Giese: Über Defekt und congen. Obliteration der Gallenausführungsgänge und der Gallenblase. Jb. Kinderhk. 17:252 (1896).
48. Gleister: zit. nach Beneke und Flebbe.
49. Good-Pasture: zit. nach Lehmann, E.F.
50. Gordon: Boston Med. and Surg. J. 187:923 (1922) und Ref. Zbl. Kinderhk. 15:126 (1933).
51. Gray, H.K. und Dushane: Cholecystogastrotomie bei kongen. Atresie des Ductus choledochus. Mayo Clin. 23:473 (1948).
52. Gregg, N.M.: Tr. Ophthalm. soc. Austral. 3:35 (1941).
53. Gruber, G.: Der Erbarzt.
54. Günther: Tödliche Nabelblutung eines Neugeborenen bei bil. Cirrhose durch Aplasie der extrahepatischen Gallengänge. Zbl. f. Gynäk. 32:1806 (1939).
55. Hammar, J.A.: Über die Entstehung der intrahepatischen Gallengänge beim Menschen. Z. f. mikrosko. -anat. Forsch. 5:59 (1926).
56. Hansen: Ref. Zbl. Kinderhk. 24:854 (1926).
57. Hanser: zit. nach Georgii
58. Heschl: Vollständiger Defekt der Gallenwege. Wiener Med. Wschr. 15:493 (1865).
59. Hespe, H.: Über Atresie der Gallenwege im Säuglingsalter. Arch. Kinderhk. 81:137 (1917).
60. Hochsinger: Jb. f. Kinderhk. (1903).
61. Homes: Congenitale Obliteration der Gallengänge. Amer. J. Diss. Childr. 11:405 (1916) und 11:1930 (1951).

62. Holtfreter und Okada:
Embryologie 120 - 143 (1955).
63. Joffe:
Diss. Zürich (1909).
64. Jürgen:
Schweiz. med. Wschr. 84:875 (1954).
65. Kaufmann:
Lehrbuch der spez. path. Anatomie (1922).
66. Kass und Osgood:
zit. nach Theissen.
67. Keibel, F. und Mall:
Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen Bd. II (1911).
68. Keibel und Elze:
Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte des Menschen. (1908) Jena.
69. Kirmisson und Hebert:
Bull. soc. anat. Paris 77:317 (1903).
70. Kirschbaum:
Congen. Gallengangsatesie und Aplasie der Gallenblase. Amer. J. of Dis. of Childr. 47:1080 (1934).
71. Klebanow, D.:
Kausalgenetische Zusammenfassung der Missbildungen. Med. Klin. 1198 und 1233 (1951).
72. Knorre, J.:
Zur Kenntnis der angeborenen Atresie der Gallenwege. Bruhns Beiträge klin. Chir. 184:85 (1952).
73. Kotikowa:
zit. nach Knorre und Pediatr. Nr. 10:77 (1940).
74. Kühl, I.:
Zur Genese der Erythroblastosis fetalis.
Zbl. f. allg. Path. und path. Anat. 22:203 (1954).
75. Landauer:
zit. nach Lehmann.
76. Lange und Donovan:
Msschr. Kinderhk. 66:246 (1913).

77. Lehmann, F.E.: Normale exper. Embryologie, exper. Teratologie. Handb. der allg. Path. IV (1955).
78. Lewis, F.: Entwicklung der Leber. Handb. der Entwicklungsgeschichte des Menschen (1911).
79. Lightwood und Bodian, M.:
Gallengangverschluss und Ikterus gravis neonat..
Arch. Dis. Childhood 21:209 (1946).
80. Lindemann: Jb. f. Kinderhk. 95:155 (1921).
81. Lomer: Über einen Fall von congen. partieller Obliteration des Gallenganges. Virch. Arch. 90:130 (1885).
82. Lungenbühl: Jb. f. Kinderhk. (1930).
83. Lundström: Int. Kongress f. Päd. (1956).
84. Mac Callum: Int. Kongress f. Päd. Kopenhagen (1956).
85. Mac Mahon: Xanthomatose bei bil. Cirrhose.
Am. J. Path. 24:527 (1948).
86. Marquesy und Rambert:
Z. f. allg. Path. u. path. Anat. 86:1 (1950).
87. Meyenburg v.: Über Atresie der grossen Gallenwege.
Virch Arch. 221:352 (1916).
88. Mönckeberg: zit. nach Georgii.
89. Morikawa: Zbl. f. Kinderhk. 29:417 (1934).
90. Mohr: Diss. Berlin (1898).
91. Moore, T.: 31 Fälle mit congen. Atresie der extrahepat. Gallengänge. Gynaec & Obst. 96:215 (1953).
92. Nakomura: Obstet. Gynaec. 23:176 (1940).
93. Paul: Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von congen. Gallengangverschluss. Z. Kinderhk. 34:216 (1922).

94. Parson: Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 53:1 (1946).
95. Pasachoff: zit. nach Geehan und Butchard.
96. Peiper: zit. nach Coburg.
97. Pensa: Anat. Anz. 41 (1921).
98. Pfaltz: Int. Kongress f. Päd. in Kopenhagen (1956).
99. Poynton und Willie: zit. nach Cole und Witthle. Brit. J. Childr. Dis. 26:258 (1928).
100. Rietz, J.: Über normale und abnorme Entwicklung der extrahepat. Gallenwege. Schmidt Jb. 328: 19 (1918) und Frankf. Z. f. Path. 40 (1930).
101. Rolleston, H. und Heyne, L.: Congenitale Lebercirrhose. Brit. M. J. 1:758 (1930).
102. Rosemond, Burnett und Buchner: Am. J. Surg. 78:903 (1949).
103. Sacrez, R.: Agenesie der intrahepat. Gallengänge. Arch. franc. de pédiatr. 3:78 (1946).
104. Schiaparelli: Zbl. f. Kinderhk. 27 (1933).
105. Schuhmann: Zbl. f. Chir. 79:530 (1954).
106. Schuster, H.: Über angeborene Gallengangsatresie. Frankf. Z. Path. 33:513 (1926).
107. Schwalbe, E.: Morphologie der Missbildung des Menschen und der Tiere. I (1906).
108. Seitz: Z. Kinderhk. 39:335.
109. Simmel, A.: Über die Atresie der grossen Gallenwege. Zbl. Path. 32:593 (1922).
110. Simmonds: Zwei neue Fälle von Atresie der Gallenwege. Münch. Med. Wschr. 49:2565 (1908).

111. Skelton und Tovay: Brit. Med. J. 2:914 (1945).
112. Stieglitz und Hufeland:
J.d.prakt. Heilkunde I:534 (1795).
113. Stocke: Int. Kongress f. Päd. Kopenhagen (1956).
114. Svejcar: Int. Kongress f. Päd. Kopenhagen (1956).
115. Sweet, L.: Über congenitale Gallengangsmissbildung.
J. Pediatr. 1:496 (1932).
116. Thalhammer: Int. Kongress f. Päd. Kopenhagen (1956).
117. Tandler: Morphologisches Jahrbuch 29:187 und Z.
f. Kinderhk. 68 (1950).
118. Ten Berge, B.S.: Sem. Hôp. Paris 26:603 (1950).
119. Theissen, C.: Über angeb. und vorübergehenden Verschluss
der Gallenausführungsgänge im frühen Säug-
lingsalter. Diss.Köln (1939).
120. Theodor, F.: Arch.Kinderhk. 49:358 (1909).
121. Thomson, J.: Congenitaler Gallengangsverschluss.
Edinburgh M.J. 37:523 u. 724 (1891) u.
37:606 (1901).
122. Töndury: Wirkung der Rubeolen in Graviditate auf das
Kind. Rev.suisse Zool. 58:476 (1951) und
zit. nach Lehmann.
123. Vanzetti: zit. nach Kaufmann.
124. Vest: Int. Kongress f. Päd. Kopenhagen.
125. Vigholt, W.: Angeborener Verschluss der extrahepat. Gal-
lenwege. Acta obst. et Gynec. Scandinav.
7:146 (1928).
126. Vix: Beitrag zur Kenntnis der Lebercirrhose im Kin-
desalter. Virch. Arch. 192:278 (1908).

127. Walgreen: Acta paediatr. 6:123 (1926).
 128. Watkins: Lancet I 1060.
 129. Watson: Med. J. Austral. 516 (1952).
 130. Watteville De, Jürgen und Pfaltz:
Schweiz. med. Wschr. 84:875 (1954).
 131. Weeks und Steincke:
Ref. Zentr. Org. Chir. 40:593 (1928).
 132. Weth van der: Jb. f. Kinderhk. 97:259 (1922).
 133. Wiener und Brody: zit. nach Kühl.
 134. Witzel: Zbl. Gynaec. 561 (1880).
 135. Wolff, J.: Der angeborene Verschluss der Gallenausfüh-
rungs- gänge. Arch. Kinderhk. 121:65 und 125 (1940).
 136. Wolff, J.: Möglichkeiten einer Genese zur Gallengangs-
atresie. Mschr. Kinderhk. 98:227 (1950).
 137. Wünsche: zit. nach Schwalbe.
 138. Ylppö: Z. Kinderhk. 9:209 u. 319 u. 5:312 (1913)
und 17 (1918).
 139. Zollinger und Fanconi:
Helv. Pediatr. Acta suppl. 2:104 (1946).
-
140. Ackermann: Histogenese und Histologie der Lebercirrhose.
Virch. Arch. 115:216 (1889).
 141. Blakeway: Congen. absense of the gallbladder.
Lancet II 6 (1912).
 142. Bubenhofer, A.: Über einen Fall von kongen. Defekt der Gal-
lenblase. Inaug. Diss. Tübingen (1906).
 143. Budde, M.: Über Hemmungsmissbildungen an den Gallen-
wegen. Münch. med. Wschr. 72: und 1330
(1925).

144. Clara, M.: Entwicklungsgeschichte des Menschen. (1940).
145. Craig, J.M.: Lebercirrhose als Ursache der Erythroblastose. Arch. Path. 49:665 (1950).
146. Ford, W.W.: Verschlusscirrhose. Am. J. M. Soc. 121:60 (1901).
147. Gerhardt: Über Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindung. Arch. exper. Path. 30 (1892).
148. Herzenberg, H.: Über Agenesie der Gallenblase. Med. J. 1 (1923).
149. Hicken und Crellin: Congen. Atresie der extrahepatischen Gallengänge. Surg. Gynec. & Obst. 71:437 (1940).
150. Hiyeda: Beitrag zur Pathogenese des Stauungsikterus. Beitr. path. Anat. 73:541 (1925).
151. Hiyeda: Experiment. Studien über den Ikterus. Beitr. path. Anat. 78 (1913).
152. Hueck, W.: Morphologische Pathologie, (1949).
153. Jaffé, R.: Entstehung und Verlauf der exper. Lebercirrhose. Frankf. Z.Path. 24 (1924).
154. Jagic, N.: Normale und path. Histologie der Gallenkapillaren. Beitr. path. Anat. 33 (1903).
155. Ischiyama: Ein Fall von congen. Agenesie der Gallenblase mit Cholelithus. Arch. klin. Chir. 149:183 (1912).
156. Kenner, O.: Über die Gallenpigmentierung der Kupfferschen Sternzellen beim Stauungsikterus. Klin. Wschr. 42 (1922).
157. Kühn, A.: Entwicklung und Problematik der Genetik Naturwissenschaften 40:65 (1933).
158. Lavenson, R.: Congen. oblit. of the common bile ducts with Cirrh. of the liver. J. med. Res. (1908).

159. Leppington, H.: Fehlerhafte Lage des Herzens mit Oblit. der Gallenblase. Schmidt Jb. 8 5:299 (1835).
160. Litton: Klinische Beobachtungen über biliäre Formen der Lebercirrhose. Charité Ann. 1878 und 1880.
161. Loughren, G.: Anatomical peculiarities of a gallbladder. Lancet 438 (1905).
162. Menaker, G.: Fluorescein adjunct in surgery of gallbladder and biliary passages. Surgery 27:41 (1950).
163. Ogata, O.: Beitrag zur exper. Erzeugung der Lebercirrhose. Beitrag path. Anat. 55 (1913).
164. Reuss: Ikterus infolge congen. Oblit. der Gallengänge. Dtsch. Med. Wschr. 39:1703 (1908) und (1909).
165. Rössle: Handbuch der spez. path. Anat. und Histologie.
166. Schmidt Ludwig: Zur Aplasie der Gallenblase. Dtsch. Z. Chir. 210:409 (1928).
167. Trisman, Wheler und Fager: Virushepatitis bei Neugeborenen. J. Pediatr. 37:174 (1950).
168. Tsunoda, T.: Experimentelle Studien über die Folgen und der Stenose oder Obliteration des Ductus choledochus. Virch. Arch. 193 (1808).
169. Wieder, H.S.: Intrahepatic gallbladder. Zbl. Path. 17:376 (1906).
170. Williams, R.: Schneller Verlauf einer Hepatitis epidemica bei einem zwei Monate altem Kind. J. Pediatr. 35:244 (1949).

Lebenslauf

Am 25. Februar 1913 wurde ich, Josef Kramer, als Sohn des Maurers Adolf Kramer und seiner Ehefrau Kreszenz, geborene Blei, in Burgheim an der Donau geboren.

Nach acht Jahren Grundschule besuchte ich ab 1927 eine Musikschule und bildete mich auf dem Konservatorium für Musik in Würzburg weiter. Arbeitsdienst, Wehrdienst und Krieg unterbrachen meine Laufbahn und änderten mein Berufsziel. 1937 trat ich in den Staatsdienst und bereitete mich während meiner Dienstzeit bei der Schutzpolizei in Hamburg in Abendkursen auf die Reifeprüfung vor. Nach zwei Jahren erlangte ich als externer Schüler am Wilhelm-Gymnasium 1942 das Zeugnis der Reife. Aus Gründen des damaligen Kriegszustandes konnte ich zum Studium nicht mehr zugelassen werden, es wurde mir auch kein Studienurlaub gewährt. Erst nach der Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft war es möglich, mich im Januar 1946 an der Münchener Universität einzuschreiben. Ich studierte zehn Semester Medizin und legte im Frühjahr 1951 das Staatsexamen ab. Seitdem bin ich als Assistenzarzt tätig.

